

医学微生物学教学中《生物安全法》的引介

黎志东

(空军军医大学 基础医学院微生物与病原生物学教研室, 陕西 西安 710032)

摘要 医学微生物学是医学生所学全部课程中与生物安全关系最密切的课程之一,新近颁布施行的《生物安全法》中有多个主题与医学微生物学内容密切相关。阐述了在医学微生物学教学过程中,通过引介《生物安全法》的相关主题引导学生总结新发突发传染病及动物源性传染病的概念、特点及危害,关注传染病的动物起源问题,了解生物恐怖、生物犯罪、微生物法医学的概念、特点及典型案例等,以此来巩固、加深及拓展学生对医学微生物学的理解和掌握,使学生逐渐树立起生物安全意识,从而提高教学效果。

关键词 医学微生物学;生物安全法;引介;生物安全意识;教学效果

中图分类号 Q939.93

文献标识码 B

文章编号 1005-7021(2022)04-0123-06

doi:10.3969/j.issn.1005-7021.2022.04.016

Introduction of Biosafety Law in Teaching of Medical Microbiology

LI Zhi-dong

(Dep. of Microbiol. & Pathogenic Biol., Schl. of Basic Med., Air Force Med. Uni., Xi'an 710032)

Abstract Medical Microbiology is one of the courses most closely related to biosafety among all the courses that medical students learn. There are many topics closely related to the contents of Medical Microbiology in *Biosafety Law* recently promulgated and implemented. Though introducing the related topics of *Biosafety Law*, students can be guided to summarize the concept, characteristics and harm of emerging infectious diseases and zoonotic diseases, pay attention to the animal origin of infectious diseases, and understand the concept, characteristics and typical cases of bioterror, biological crime and microbial forensic medicine. Through these methods, students can consolidate, deepen and expand their understanding and mastery of Medical Microbiology, and their consciousness of biosafety can be gradually set up, accordingly improve the teaching effect.

Keywords Medical Microbiology; Biosafety Law; introduction; biosafety consciousness; teaching effect

医学微生物学是医学生在基础医学学习阶段的一门必修课、主干课,主要研究与医学相关的病原微生物的生物学特性、致病机制、机体的抗感染免疫、特异性检测方法以及相关感染性疾病的防治措施,以控制和消灭感染性疾病,达到保障和提高人类健康水平的目的^[1]。医学生所学的所有课程中,医学微生物学是与生物安全关系最密切的课程之一。2021 年 4 月 15 日,《中华人民共和国生物安全法》(以下简称《生物安全法》)开始施行^[2]。该法律所包含的 8 个主题

中,多数主题与医学微生物学内容相关,如“防控重大新发突发传染病及动植物疫情、病原微生物实验室生物安全管理、应对微生物耐药、防范生物恐怖袭击与防御生物武器威胁、生物技术研究、开发与应用”等。教学过程中,可以向学生引介《生物安全法》的主要内容,引导学生总结新发突发传染病及动物源性传染病的概念、特点及危害,关注传染病的动物起源问题,了解生物恐怖、生物犯罪、微生物法医学的概念、特点及典型案例等,以此来巩固、加深及拓展学生对医学

基金项目:新型冠状病毒感染肺炎应急科普专项(2020PSL(Y)027)

作者简介:黎志东 男,副教授,博士,硕士生导师。主要从事医学微生物学教学与研究工作。E-mail: lzdharbor@163.com

收稿日期:2022-03-02

微生物学的理解和掌握,培养学生生物安全意识。

1 对“防控新发突发传染病、动植物疫情”主题的引介

1.1 总结新发突发传染病的概念、分类、特点及造成的危害

《生物安全法》第三章为“防控重大新发突发传染病、动植物疫情”。教学过程中,首先引导学生了解“新发突发传染病”概念,即近 50 年来新发现或新认识的、能够造成地域性或全球性公共卫生事件的传染病,一般将 1970 年以后新发现或新认识的人类传染病纳入其中。然后向学生介绍新发突发传染病的分类及依据:一是由新出现的病原体引起,如埃博拉病毒(Ebola virus)引起的埃博拉出血热,人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起的艾滋病,朊粒(prion)引起的变异型克雅病,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎等;二是因宿主变化引起,如起初在动物之间流行的 H5N1 禽流感病毒(H5N1 avian influenza virus),甲型 H1N1 流感病毒(H1N1 influenza A virus)在人际的爆发流行;三是因流行地域变化引起,如起初主要在沙特阿拉伯、阿联酋等国家流行的中东呼吸综合征近年来在韩国爆发流行,在非洲等地流行的猴痘近年来在美国爆发流行;四是原已得到控制的传染病发生新的流行,如麻疹病毒(Measles virus)引起的麻疹,结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)引起的结核病,梅毒螺旋体(*Treponema pallidum*)引起的梅毒等。随后引导学生总结新发突发传染病的特点,如爆发突然、传染性强、传播速度快、流行范围广、突变株常见、临床诊治困难等。进一步结合文献报道分析其危害:一是严重危害生命健康。如艾滋病自 1980 年在美国发现至今 40 年时间,已导致全球 7 570 万人感染,其中 3 270 万人死亡^[3];新冠肺炎自 2020 年初爆发至 2022 年 1 月底,已导致全球 3.6 亿人感染,其中 560 余万人死亡^[4]。二是造成巨大经济损失和社会负担。如截至 2004 年英国确诊患疯牛病病牛 179 000 头,涉及 35 181 个农场。为防止疫情扩

散,英国共屠宰和焚烧 1 100 多万头牛,经济损失达数百亿英镑^[5]。2009 年 H1N1 流感大流行期间,韩国共计 3 082 113 人感染(占韩国人口的 6.6%),年度社会经济成本达 10.90 亿美元^[6]。新发突发传染病大多数是医学微生物学中会涉及到的内容,有的还是重点内容。通过以上总结和归纳,可以使学生进一步了解医学微生物学的内涵和外延,加深对学科重要性的认识,巩固对相关知识的理解掌握,同时也可以加深对《生物安全法》重要性的认识。

1.2 总结动物源性传染病的概念、特点及传染病的动物起源问题

《生物安全法》第 32 条写到“国家保护野生动物,加强动物防疫,防止动物源性传染病传播”。《医学微生物学》中专门有“动物源性细菌”一章,指以动物作为传染源、引起动物和人类发生人兽共患病的病原菌,内容涉及布鲁菌(*Brucella*)、鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*)、炭疽芽胞杆菌(*Bacillus anthracis*)、贝纳柯克斯体(*Coxiella burnetii*)、汉塞巴通体(*Bartonella henselae*)、土拉弗朗西斯菌(*Francisella tularensis*)等。多种病毒也可以导致人兽共患病,如流行性乙型脑炎病毒(epidemic type B encephalitis virus)、狂犬病病毒(rabies virus)、口蹄疫病毒(foot-and-mouth disease virus)、森林脑炎病毒(tick-borne encephalitis virus)、裂谷热病毒(Rift valley fever virus)等。随后引出传染病的动物起源问题,强调分布广泛、种类繁多的野生动物是众多传染病病原体的自然宿主或易感宿主。随着经济增长和经济全球化,人与野生动物的接触越来越频繁,增加了野生动物携带的病原体溢入人类的概率^[7]。这些病原体可能直接或间接(通过中间宿主)跨越种属屏障传播给人类,从而引发人类未曾有过的传染病。一种动物还可携带多种可能传播给人类的病原体,比如蝙蝠可能是严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)及埃博拉出血热病毒等多种病毒的自然宿主。动物携带的病原体也可能逐渐进化为适合人类的病原体,如 2006 年 Keele 等^[8]在《Science》刊文提出艾滋病病毒可能起源于喀麦隆南部丛林中黑猩猩身上的猴免疫缺陷病毒(simian immu-

nodeficiency virus, SIV)。随后可引用 Wolfe 等^[9]在《Nature》发表的文章,文中提出“动物病原体演变成人类疾病的五个阶段”的观点:第一阶段指病原体只存在于动物体内、未在人体中检测到,如禽类新城疫、猪流行性腹泻;第二阶段指可从动物传染给人类,但未在人际传播,如炭疽、土拉热、尼帕病毒病、西尼罗脑炎;第三阶段指可从动物传染给人类并引发人间流行,但人际传播链短,感染人数少,疫情消失快,如埃博拉出血热、马尔堡出血热和猴痘;第四阶段指可从动物传染给人类并引发人间流行,且人际传

播链长,感染人数多,如南美锥虫病、黄热病、登革热、甲型流感、霍乱、斑疹伤寒和西非昏睡病;第五阶段指只在人际传播,如麻疹、风疹、腮腺炎、天花和梅毒等。动物病原体演变成人类疾病的五个阶段如图 1 所示。通过上述对教材内容的总结和对权威期刊论文的引用,可以使學生更加深入地了解传染病病原体的传播、流行和进化规律,以及防控动物传染病对于防控人类传染病的必要性和重要性。此处还可以引入课堂思政教学,给学生强调传染病溯源问题是一个严谨的科学问题,不应被政治化。

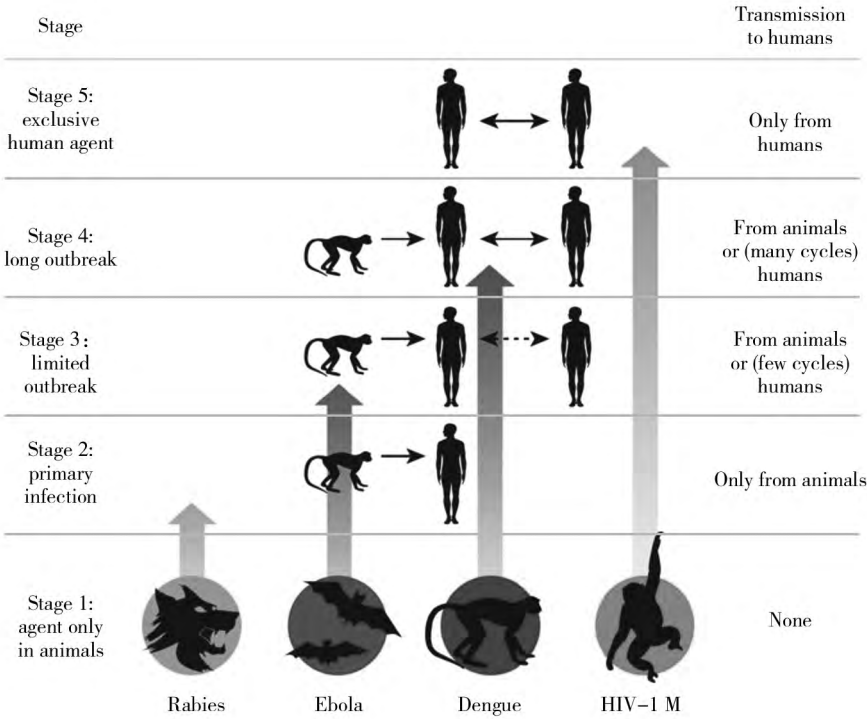


图 1 动物病原体演变成人类疾病的五个阶段示意图^[9]

Fig. 1 Illustration of the five stages through which pathogens of animals evolve to cause diseases confined to humans^[9]

阶段					传播给人类
第 5 阶段:仅在人类传播					传染源仅为人类
第 4 阶段:长传播链传播					传染源为动物或人类(传染链长)
第 3 阶段:有限传播					传染源为动物或人类(传染链短)
第 2 阶段:初次感染人类					传染源仅为动物
第 1 阶段:仅在动物间传播	↑ 狂犬病	↑ 埃博拉	↑ 登革热	↑ 艾滋病	无

2 对“防范生物恐怖及生物犯罪”主题的引介

2.1 引导学生了解生物恐怖的概念及分级界定方法

《生物安全法》第 61 条写到“国家采取一切必要措施防范生物恐怖”。首先引导学生了解生物恐怖的概念及生物恐怖制剂的分类。生物恐怖 (bioterrorism, BT) 是指蓄意释放病毒、细菌或其他病原体造成人类 (或动物、植物) 疾病或死亡, 引发社会混乱、公众恐慌, 导致经济损失。随后引入相关文献报道, 即美国疾病预防控制中心对可能作为生物恐怖制剂的四大类 (细菌、病毒、原生动物和毒素) 数十种病原微生物及其毒素根据危害程度进行的分级界定 (表 1)^[10]。表 1 中列举的多种病原微生物也属于医学微生物学常规学习需要掌握或了解的内容, 分布在球菌、弧菌、肠道杆菌、厌氧性细菌、动物源性细菌、分枝杆菌、衣原体、立克次体、呼吸道病毒、急性胃肠炎病毒、虫媒病毒、出血热病毒、痘病毒、病原性真菌等多个章节中。教学过程中通过表 1, 可以使对于不同病原微生物的分类、特点、致病规律和危害程度有更深入地了解, 对于如何防止医学微生物知识和技术被滥用, 如何加强生物恐怖制剂的疫苗研究^[11]等有更深刻地认识, 培养学生逐渐树立起生物安全意识。

表 1 美国疾病控制和预防中心 (CDC) 战略规划小组对可能引起人类疾病的潜在生物恐怖制剂 (细菌、病毒、原生动物和毒素) 的分类^[10]

Table 1 Classification of potential bioterrorism agents (bacteria, virus, protozoan and toxins) capable of induce diseases in humans, according to the United States Centre for Disease Control and Prevention (CDC) Strategic Planning Group^[10]

种类	定义	病原体及所致疾病
A	高优先级处理 易于人际散布或传播 (人对人) 死亡率高 可能对公共卫生产生重大影响 引起公众恐慌和社会混乱 公共卫生防范特别行动	炭疽芽胞杆菌 (<i>Bacillus anthracis</i>); 炭疽 肉毒梭菌 (<i>Clostridium botulinum</i>); 肉毒毒素; 肉毒中毒 土拉弗朗西斯菌 (<i>Francisella tularensis</i>); 土拉热 鼠疫耶尔森菌 (<i>Yersinia pestis</i>); 鼠疫 主要天花病毒 (<i>Variola major</i>); 天花 丝状病毒 (<i>Filoviruses</i>); 埃博拉出血热、马尔堡出血热 沙粒病毒 (<i>Arenaviruses</i>); 拉沙热、马丘波病毒病 布尼亚病毒 (<i>Bunyaviruses</i>); 克里米亚-刚果出血热、裂谷热 黄病毒 (<i>Flaviviruses</i>); 登革热
B	第二优先级处理 比较容易传播 发病率一般, 死亡率较低 特别强化疾控中心诊断及监测能力	布鲁菌 (<i>Brucella</i> spp.); 布鲁菌病 产气荚膜梭菌 (<i>Clostridium perfringens</i>); 坏疽和食物中毒 沙门菌 (<i>Salmonella</i> spp.); 沙门菌病 大肠埃希菌 O157 : H7 (<i>Escherichia coli</i> O157 : H7); 出血性结肠炎 痢疾志贺氏菌 (<i>Shigella dysenteriae</i>); 痢疾 马尔莱伯克霍尔德菌 (<i>Burkholderia mallei</i>); 鼻疽病 类鼻疽伯克霍尔德菌 (<i>Burkholderia pseudomallei</i>); 类鼻疽病 鹦鹉热衣原体 (<i>Chlamydia psittaci</i>); 鹦鹉热 贝纳柯克斯体 (<i>Coxiella burnetii</i>); Q 热 霍乱弧菌 (<i>Vibrio cholerae</i>); 霍乱 隐孢子菌 (<i>Cryptosporidium parvum</i>); 隐孢子菌病 金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>); 葡萄球菌肠毒素; 食物中毒 普氏立克次体 (<i>Rickettsia prowazekii</i>); 斑疹伤寒 甲病毒 (<i>Alphaviruses</i>); 脑炎 杯状病毒 (<i>Caliciviruses</i>); 肠胃炎
C	第三优先级处理 某些新出现的病原体 易于传播 高发病率和死亡率 可能对公共卫生产生重大影响	耐药结核分枝杆菌 (<i>Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis</i>); 结核病 尼帕病毒 (<i>Nipah virus</i>); 脑炎 汉坦病毒 (<i>Hantavirus</i>); 肾综合征出血热、心肺综合征出血热 基孔肯雅病毒 (<i>Chikungunya virus</i>); 关节炎和皮疹 Sars 相关冠状病毒 (<i>SARS-associated coronavirus</i>); 呼吸综合征 高致病性流感病毒 (<i>Highly pathogenic strains influenza virus</i>); 呼吸综合征 黄热病病毒 (<i>Yellow fever virus</i>); 肌痛

2.2 引导学生了解生物犯罪和微生物法医学的概念、特点及典型案例

防范生物犯罪及微生物法医学的应用等相关内容在《生物安全法》中虽然没有明确提及,但笔者认为可将其归类于该法中“其他与生物安全相关的活动”主题内加以关注。生物犯罪(biocrime, BC)^[10]是指使用生物制剂杀死(或感染)特定个体或有限群体,其动机通常是复仇、嫉妒或获取经济利益等。生物犯罪与生物恐怖的主要区别是受影响的人数和实施攻击背后的动机。微生物法医学(microbial forensic, MF)是一门新兴学科,它依据微生物学、微生物基因组学、微生物生态学、流行病学、毒理学等学科知识,运用生物信息学方法,采用高通量测序技术(HTS)(又称大规模并行测序(MPS)技术或下一代测序(NGS))等手段,为案件侦破提供辅助证据^[10,12]。随后,可以给学生介绍若干典型案例加深印象,如1910年俄罗斯瓦西里·布特林上尉(Captain Vassilli Buturlin)因继承纠纷被其姐夫指使的医生注射白喉毒素(历史上首次记载的生物犯罪案件)^[13];1935年至1936年日本内科医生高桥泰萨郎(Tei-Sabro Takahashi)用掺有伤寒沙门菌(*Salmonella Typhi*)的点心感染其同事及其家人^[14-15];1990年澳大利亚新南威尔士州监狱的囚犯格雷厄姆·法洛(Graham Farlow)用含有HIV阳性血液的针头刺伤警官杰弗里·皮尔斯(Geoffrey Pearce);1994年胃肠病学家理查德·J·施密特(Richard J·Schmidt)给他人注射含HIV和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的血液^[16]等。这些案例引用过程中,要着重强调生物技术被滥用所带来的危害。同时也可以给学生介绍微生物法医学的应用,如根据机体微生物群落差异估计个体死亡时间、根据消化道微生物群落特点查找死亡原因等。在人类识别方面,微生物法医学应用广泛,它可以根据皮肤、毛发和体液微生物组的个体差异来辅助识别。在物证鉴定方面,可以根据微生物组成差异区分血液、精液、唾液、阴道分泌物、尿液或汗液等体液,如通过检测非典型韦荣菌(*Veillonella atypica*)、变异链球菌(*Streptococcus mutans*)和唾液链球菌(*Streptococcus salivarius*)来识别唾液,通过检测卷曲乳杆菌(*Lactobacillus*

crispatus)、加氏乳杆菌(*Lactobacillus gasseri*)等来识别阴道分泌物^[17]等。BC和MF是医学微生物学(微生物学)知识和技术“一反一正”的两种应用,前者为危害人类的“谬用”,后者为服务人类的“正用”。MF的技术还有一定的学科交叉性,这方面内容的介绍将有助于学生跟踪前沿、开拓视野、增长见识。

3 结 语

医学微生物学的内容与《生物安全法》的主题密切相关。医学微生物学的知识性、系统性给予《生物安全法》相关条款提供科学的注释和解读;《生物安全法》的重要性、权威性赋予医学微生物学这门学科更多的重要性和实用性。医学微生物学教学过程中对于《生物安全法》的引介,将有助于学生从一个新的视角总结、归纳医学微生物学知识,提高教学效果。与此同时,也可以促使学生更加深刻理解领会生物安全的概念和内涵,即生物安全是国家安全的一部分,是国家有效防范和应对危险生物因子及相关因素威胁,生物技术能够稳定健康发展,人民生命健康和生态系统相对处于没有危险和不受威胁的状态,生物领域具备维护国家安全和持续发展的能力,从而逐渐树立起生物安全意识。由于《生物安全法》颁布不久,尚未纳入医学微生物学考试大纲和课程标准,所以教学过程中对该法律的引介可以灵活机动,既可以穿插在相关章节在课堂教学中开展,也可以采用课外讲座、自学辅导等方式进行。

参考文献:

- [1] 李凡,徐志凯.医学微生物学(第9版)[M].北京:人民卫生出版社,2018.
- [2] 中华人民共和国生物安全法[EB/OL].[2020-10-17].中国人大网(npc.gov.cn).
- [3] The Lancet. 40 years of HIV/AIDS: a painful anniversary[J]. Lancet, 2021, 397(10290):2125.
- [4] 新型冠状病毒肺炎:疫情实时大数据报告[EB/OL].[2022-1-28].实时更新:新型冠状病毒肺炎疫情地图(baidu.com).
- [5] 文史学堂.1996年3月20日英国疯牛病爆发,恐慌震全球[EB/OL].[2021-03-23].新浪新闻(sina.com.cn).
- [6] Kim YW, Yoon SJ, Oh IH. The economic burden of the 2009 pandemic H1N1 influenza in Korea[J]. Scandinavian Journal

- of Infectious Diseases, 2013, 45(5):390-396.
- [7] 秦天, 阮向东, 段招军, 等. 开展野生动物微生物研究应对未来新发传染病[J]. 疾病监测, 2021, 36(3):209-213.
- [8] Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1[J]. Science, 2006, 313(5786):523-526.
- [9] Wolfe ND, Dunavan CP, Diamond J. Origins of major human infectious diseases[J]. Nature, 2007, 447(7142):279-283.
- [10] Oliveira M, Mason-Buck G, Ballard D, et al. Biowarfare, bioterrorism and biocrime: A historical overview on microbial harmful applications[J]. Forensic Science International, 2020, 314(2020):110366.
- [11] 毛秀秀, 陈婷, 王磊. 美国重要病毒性生物恐怖剂疫苗研发情况分析[J]. 军事医学, 2021, 45(3):223-228.
- [12] 安志远, 张垚珮, 叶振, 等. 法医微生物学在应对生物犯罪中的研究及应用进展[J]. 中国法医学杂志, 2019(2):173-176.
- [13] Lax AJ. Toxin: the cunning of bacterial poisons[M]. London: Oxford University Press, 2005.
- [14] Carus WS. A short history of biological warfare: From pre-history to the 21st Century[M]. Washington, D. C. , National Defense University Press, 2017.
- [15] Budowle B, Murch R, Chakraborty R. Microbial forensics: the next forensic challenge[J]. International Journal Legal Medicine, 2005, 2005(119):317-330.
- [16] Metzker ML, Mindell DP, Liu XM, et al. Molecular evidence of HIV-1 transmission in a criminal case[J]. Proceedings of National Academy of Science of the United States of America, 2002, 99(22):14292-14297.
- [17] Oliveira M, Amorim A. Microbial forensics: new breakthroughs and future prospects[J]. Applied Microbiology & Biotechnology, 2018, 102(24):10377-10391.